

**PENGARUH PEMBERIAN TEH HIJAU (*Camellia sinensis*)  
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT MENCIT BALB/C YANG  
DIBERI METOTREKSAT**



**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk :  
Memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh  
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :  
**ADE ROCHAENI**  
**G2A 002 001**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**SEMARANG**  
**2006**

***The Effect of Green Tea (*Camellia sinensis*) to The Platelet Count  
on Balb/c Mice Which Had Been Given Methotrexate***

Ade Rochaeni<sup>1</sup>, Pudjadi<sup>2</sup>

**ABSTRACT**

**Background :** Chemotherapy in cancer (methotrexate) often cause bone marrow depression as side effect, which is reflected as thrombocytopenia. Green tea (*Camellia sinensis*) is a world wide popular beverage which contain a potential substance called catechin. Catechin was reported could stimulate the proliferation of HPC (Hematopoietic Progenitor Cells) in bone marrow depressed of a mice. The objective of this study is to know the effect of green tea to the platelet count on Balb/c mice which had been given methotrexate.

**Method :** This study was an experimental study with post test only control group design. The samples were 15 mices with spesific criterias, divided randomly into 3 groups. They were control group (only standard food), the test group 1 (treated with methotrexate 0,065 mg/day for the last 5 days), the test group 2 (treated with green tea 46,8 mg/day for 25 days and methotrexate 0,065 mg/day for the last 5 days). At 25<sup>th</sup> day, blood samples were taken from plexus retroorbitalis, and the platelets were counted by autoanalyzer CELL DYN 3700.

**Result :** Kruskal-Wallis test show insignificant result ( $p = 0,482$ ). This result indicated that the platelet counts were not significantly different among three groups.

**Conclusion :** green tea statistically was not significant to increase the platelet count on Balb/c mice which had been given methotrexate.

**Keywords :** Green tea, platelet count, methotrexate

<sup>1</sup> Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

<sup>2</sup> Biochemistry's Departement of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

## **Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis*) Terhadap Jumlah Trombosit Mencit Balb/c yang diberi Metotreksat**

Ade Rochaeni<sup>1</sup>, Pudjadi<sup>2</sup>

### **ABSTRAK**

**Latar belakang :** Pengobatan kemoterapi (metotreksat) sering mengakibatkan efek samping berupa depresi sumsum tulang, dimana salah satunya terlihat sebagai trombositopenia. Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan salah satu minuman yang sangat populer di dunia dan mengandung senyawa potensial yang disebut katekin. Katekin dilaporkan dapat menstimulasi HPC (*Hematopoietic Progenitor Cells*) dalam sumsum tulang mencit yang terdepresi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh hijau terhadap jumlah trombosit mencit Balb/c yang diberi metotreksat.

**Metode :** Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only control Group Design*. Jumlah sampel 15 ekor mencit Balb/c dengan kriteria tertentu, dibagi dalam 3 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol (tanpa perlakuan), kelompok perlakuan 1 (diberi metotreksat dosis 0,065 mg/hari selama 5 hari terakhir), kelompok perlakuan 2 (diberi teh hijau dosis 46,8 mg/hari selama 25 hari dan metotreksat dosis 0,065 mg/hari selama 5 hari terakhir). Pada hari ke-25 dilakukan pengambilan sampel darah dari pleksus retroorbitalis. Kemudian dilakukan pengukuran jumlah trombosit menggunakan *autoanalyzer* CELL DYN 3700.

**Hasil :** Dengan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan  $p = 0,482$ . Hasil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan jumlah trombosit yang bermakna pada ketiga kelompok.

**Kesimpulan :** Pemberian teh hijau secara statistik tidak terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit mencit Balb/c yang diberi metotreksat.

**Kata kunci :** Teh hijau, trombosit, metotreksat

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Dosen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## HALAMAN PENGESAHAN

Karya Tulis Ilmiah

Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis*)

Terhadap Jumlah Trombosit Mencit Balb/C yang Diberi Metotreksat

Telah diuji dan dipertahankan dihadapan tim penguji Karya Tulis Ilmiah  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 2 Agustus  
2006 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI

Ketua Penguji

dr. Andrew Johan M.Si  
NIP.131.673.427

Penguji

Pembimbing

dr. Tri Indah Winarni M.Si Med  
NIP.132.163.892

dr. Pudjadi SU  
NIP.130.530.278

## PENDAHULUAN

Pemakaian obat sitostatik (obat antikanker) telah berkembang pesat dalam beberapa dasawarsa ini.<sup>1</sup> Obat antikanker yang ideal seharusnya dapat membasmi sel-sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat, tetapi sampai sekarang belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria demikian.<sup>2</sup>

Metotreksat merupakan salah satu obat antikanker yang mekanisme kerjanya dengan menghambat reduksi dari asam folat menjadi tetrahidrofolat. Salah satu toksisitas utama obat ini adalah mengenai sumsum tulang. Supresi hemopoiesis terlihat sebagai leukopeni, trombositopeni atau anemia.<sup>3,4,5</sup> Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit dibawah  $100.000/\text{mm}^3$ .<sup>6</sup> Jumlah trombosit normal dalam darah tepi adalah  $150.000-450.000/\text{mm}^3$ . Trombosit berfungsi menghentikan perdarahan pada proses hemostasis dan menjaga integritas pembuluh darah. Trombositopenia antara lain disebabkan oleh pembentukan yang menurun, penghancuran atau penyimpanan yang berlebihan dan keadaan-keadaan defisiensi. Agen-agen kemoterapi, khususnya yang bersifat toksik terhadap sumsum tulang juga akan menekan pembentukan trombosit.<sup>6,7</sup>

Teh adalah jenis minuman yang banyak dikonsumsi manusia dewasa setelah air, dengan konsumsi perkapita mencapai 120 ml/hari. Seiring dengan perkembangan ilmu pangan yang semakin maju, khasiat teh pun semakin banyak diketahui. Hal inilah yang mendorong konsumsi teh dari tahun ke tahun. Khasiat utama teh berada pada komponen bioaktifnya yaitu polifenol, dan **katekin** merupakan senyawa dominan dari polifenol.<sup>8</sup>

Katekin adalah anti oksidan yang kuat, lebih kuat daripada vitamin C, E dan beta karoten. Kandungan katekin ini bervariasi untuk masing-masing jenis teh.<sup>9</sup> Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan jenis teh yang dalam pengolahannya tidak mengalami fermentasi sehingga kandungan katekinnya lebih tinggi dibanding teh hitam (fermentasi) dan teh oolong (semi fermentasi).<sup>8,10</sup> Katekin teh yang utama adalah *epicatechin* (EC), *epicatechin gallat* (ECG), *epigallocatechin* (EGC), dan *epigallocatechin gallat* (EGCG). Selain katekin, daun teh juga mengandung kafein, theobromine dan polisakarida dalam jumlah relatif sedikit.<sup>8,9</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh *Chinese Academy of Medical Science* membuktikan bahwa senyawa katekin yang diekstraksi dari *Spatholobus subrectus Dunn* (SSD); sejenis tanaman tradisional Cina; dapat memperbaiki keadaan depresi sumsum tulang pada mencit yang diradiasi. Katekin akan meningkatkan ekspresi *interleukin-6* (IL-6) dan *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) serta menjaga sero level dari IL-6 dan GM-CSF pada level yang stabil sehingga dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi HPC (*Hemopoetic Progenitor Cell*).<sup>11</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh hijau terhadap jumlah trombosit mencit Balb/c yang diberi metotreksat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah kepustakaan dan memberi ide bagi penelitian selanjutnya tentang jumlah trombosit dan obat tradisional yang berasal dari teh hijau.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Kariadi.

Sampel penelitian terdiri dari 15 ekor mencit Balb/c, jantan, umur 6-8 minggu, berat badan 20-30 gram, dan tidak cacat secara anatomi. Mencit diadaptasi selama 1 minggu, masing-masing mendapat pakan standar. Mencit kemudian dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit Balb/c. Kelompok kontrol adalah mencit tanpa perlakuan, kelompok perlakuan 1 adalah mencit yang diberi metotreksat 0,065 mg/hari selama 5 hari terakhir, kelompok perlakuan 2 adalah mencit yang diberi teh hijau 46,8 mg/hari selama 25 hari dan metotreksat 0,065 mg/hari selama 5 hari terakhir. Pada hari ke-25 dilakukan pengambilan sampel darah dari pleksus retroorbitalis. Kemudian dilakukan pemeriksaan hitung trombosit dengan *autoanalyzer* CELL DYN 3700.

Penentuan dosis berdasarkan konversi perhitungan dosis manusia berat badan 70 kg ke mencit berat 20 gram yaitu 0,0026. Untuk menurunkan kadar kolesterol darah manusia, dibutuhkan 4 sampai 10 sachet teh per hari. Pada penelitian ini dianggap 10 sachet teh hijau efektif pada manusia. Teh hijau 2 Tang netto 45 gram, berisi 25 sachet, sehingga didapatkan dosis teh untuk setiap mencit sebesar 46,8 mg/hari. Dosis tersebut akan dilarutkan dalam air panas 100 cc sehingga dosis yang dibutuhkan menjadi 9,4 gr/hari dan pemberian melalui sonde

sebanyak 0,5 cc untuk setiap mencit. Dosis metotreksat pada manusia yang dapat menimbulkan efek depresi sumsum tulang secara cepat adalah 25-30 mg/hari.<sup>3</sup> Dalam penelitian ini digunakan dosis sebesar 25 mg/hari, sehingga didapat dosis metotreksat untuk setiap mencit sebesar 0,065 mg/hari. Dosis tersebut akan dilarutkan dalam 50 cc air sehingga dosis yang dibutuhkan menjadi 6,5 mg/hari dan pemberian melalui sonde sebanyak 0,5 cc untuk setiap mencit.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer yang didapatkan dari pembacaan hasil jumlah trombosit. Data diolah dan dianalisis menggunakan program *SPSS for Windows version 13.00*. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*, didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas varian dilakukan dengan uji *Levene* diperoleh varian data tidak homogen ( $p < 0,05$ ). Karena tidak memenuhi syarat uji parametrik, maka data diuji dengan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dengan tingkat kemaknaan yang dipakai adalah  $p < 0,05$ .<sup>12</sup>

## HASIL

Dari hasil analisis jumlah trombosit diperoleh hasil sebagai berikut :

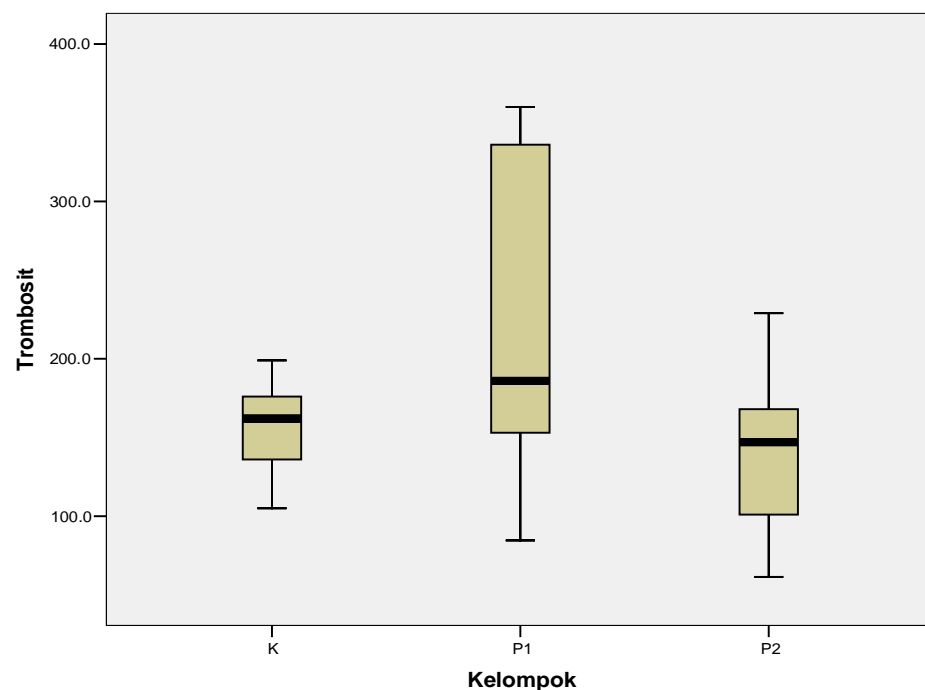
Tabel 1. Deskripsi rata-rata jumlah trombosit pada tiap kelompok

Kelompok	Jumlah sampel (n)	Mean(SD) (/mm <sup>3</sup> )	Min (/mm <sup>3</sup> )	Maks (/mm <sup>3</sup> )
Kontrol	5	155.600(36.3497)	105.000	199.000
Perlakuan 1	5	223.920(119.3287)	84.600	360.000
Perlakuan 2	5	141.280(64.1186)	61.400	229.000



Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa rata-rata jumlah trombosit tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan 1 sebesar  $223.920/\text{mm}^3$  dan rata-rata jumlah trombosit terendah didapatkan pada kelompok perlakuan 2 sebesar  $141.280/\text{mm}^3$ .

Untuk melihat sebaran data jumlah trombosit pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada *boxplot* berikut ini :



Dengan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* tidak didapatkan perbedaan jumlah trombosit yang bermakna pada ketiga kelompok dengan  $p = 0,482$  ( $p > 0,05$ )

## PEMBAHASAN

Hasil analisis menunjukkan bahwa pemberian teh hijau tidak mempengaruhi jumlah trombosit secara bermakna pada mencit yang diberi metotreksat. Dibuktikan dengan tidak adanya perbedaan jumlah trombosit yang

signifikan ( $p > 0,05$ ) antara ketiga kelompok, yaitu kelompok kontrol (kelompok tanpa perlakuan), kelompok perlakuan 1 (kelompok yang diberi metotreksat) dan kelompok perlakuan 2 (kelompok yang diberi teh hijau dan metotreksat). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian lain yang justru menunjukkan adanya korelasi antara pemberian ekstrak katekin secara injeksi intraperitoneal dengan perbaikan keadaan depresi sumsum tulang pada mencit yang diradiasi.

Hal ini dapat disebabkan karena dalam penelitian ini teh hijau dan metotreksat diberikan secara oral. Cara ini merupakan cara pemberian obat yang paling umum dilakukan karena mudah, murah dan aman. Kerugiannya ialah banyak faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya, antara lain banyaknya obat yang diabsorpsi tidak sempurna dan eliminasi lintas-pertama. Sehingga untuk obat yang diberikan secara oral, bioavailabilitasnya kurang dari 100%.<sup>13</sup>

Hasil analisis data juga menunjukkan tidak adanya perbedaan jumlah trombosit yang bermakna antara kelompok kontrol (kelompok yang tidak mendapat perlakuan) dengan kelompok perlakuan 1 (kelompok yang diberi metotreksat). Hal ini dapat disebabkan karena dua faktor. Pertama, dosis metotreksat yang diberikan pada mencit kurang toksik. Diketahui bahwa dosis permulaan pada manusia biasanya diambil seperseratus sampai sepersepuluh dari dosis *no effect* (dosis maksimal dimana efek toksik tak tampak) pada hewan coba.<sup>14</sup> Kedua, waktu pemberian metotreksat yang terlalu singkat. Berdasarkan sumber pustaka, untuk pemakaian dosis tunggal atau beberapa dosis pada manusia

maka lama pemberian obat pada penelitian toksisitas pada hewan coba minimal selama 2 minggu.<sup>13</sup>

## **KESIMPULAN**

Pemberian teh hijau secara statistik tidak terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit mencit Balb/c yang diberi metotreksat.

## **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian teh hijau terhadap jumlah trombosit mencit Balb/c yang diberi metotreksat melalui jalur parenteral dengan dosis yang lebih tepat dan waktu penelitian yang lebih panjang.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terimakasih Penulis ucapkan kepada :

1. Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya.
2. dr. Pudjadi SU, selaku dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah.
3. dr. Tri Indah Winarni M.Si. Med, selaku dosen reviewer.
4. dr. Andrew Johan M. Si, selaku ketua penguji.
5. Staff Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Kariadi
6. Ayah dan Ibu yang telah memberikan dukungan, baik moril maupun materiil.
7. Bapak Dukut yang telah membantu pemeliharaan mencit

8. Bapak Sucipto dari Surabaya atas penyediaan mencit Balb/c.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu jalannya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Reksodiputro AH, Sudoyo AW, Harsal A. Kemoterapi kanker. Di dalam: Suyono S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 3. Jilid II. Cetakan VI. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2003: 600.
2. Salmon SE, Sartorelli AC. Kemoterapi kanker. Di dalam: Agoes A, editor. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 6. Jakarta: EGC. 1997: 856.
3. Tjay TH, Rahardja K. Obat-obat penting, khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya. Edisi 5. Cetakan I. Jakarta: PT Elek Media Komputindo. 2002: 208.
4. Nafrialdi, Gan S. Antikanker. Di dalam: Ganiswarna SG, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2003: 690-697.
5. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. Second edition. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. 2000: 373 – 380.
6. Baldy CM. Pembekuan. Di dalam: Wijaya C, editor. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 4. Buku I. Cetakan I. Jakarta: EGC. 1995
7. Widmann FK. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi 9. Cetakan III. Jakarta: EGC. 1995: 117-118
8. Fulder S. Khasiat teh hijau. Cetakan I. Jakarta: PT Prestasi Pustaka Raya. 2004 : 7-9.
9. Rumiati F. Teh hijau dan khasiatnya bagi penyakit kanker. Meditex. Vol.12. No.30. 2002 : 42-43
10. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. Am J Clin Nutr.2000;130:2409-2412. Available from URL :

<http://www.nutrition.org/cgi/content/full/130/10/2409>. Accessed on January, 27<sup>th</sup> 2005.

11. Yi-hong C, Dong-xiao W, Ping L, Ruo-yun C, Meng-li C, Liu-fang C, et al. Hematopoietic-supportive effect of (2S,3R)-ent-catechin on marrow depressed mice. Chin Med J. 2005; 118(13): 1118-1122. Available from URL : [http://www.gt\\_hematopeisis.htm](http://www.gt_hematopeisis.htm). Accessed on September 9<sup>th</sup> 2005.
12. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan Kesehatan: Uji hipotesis dengan menggunakan SPSS program 12 jam. Jakarta: PT Arkans. 2004:1-23
13. Setiawati A, SB Sunida, Suyatna FD. Pengantar farmakologi. Di dalam: Ganiswarna SG, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2003: 22
14. Berkowitz BA, Katzung BG. Evaluasi dasar dan klinik obat-obat baru. Di dalam: Sjabana D, editor. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi I. Jilid I. Jakarta : Salemba Medika. 2001: 115-117.

## Kelompok

Case Processing Summary

Kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Trombosit	K	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	P1	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	P2	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

## Explore

Descriptives

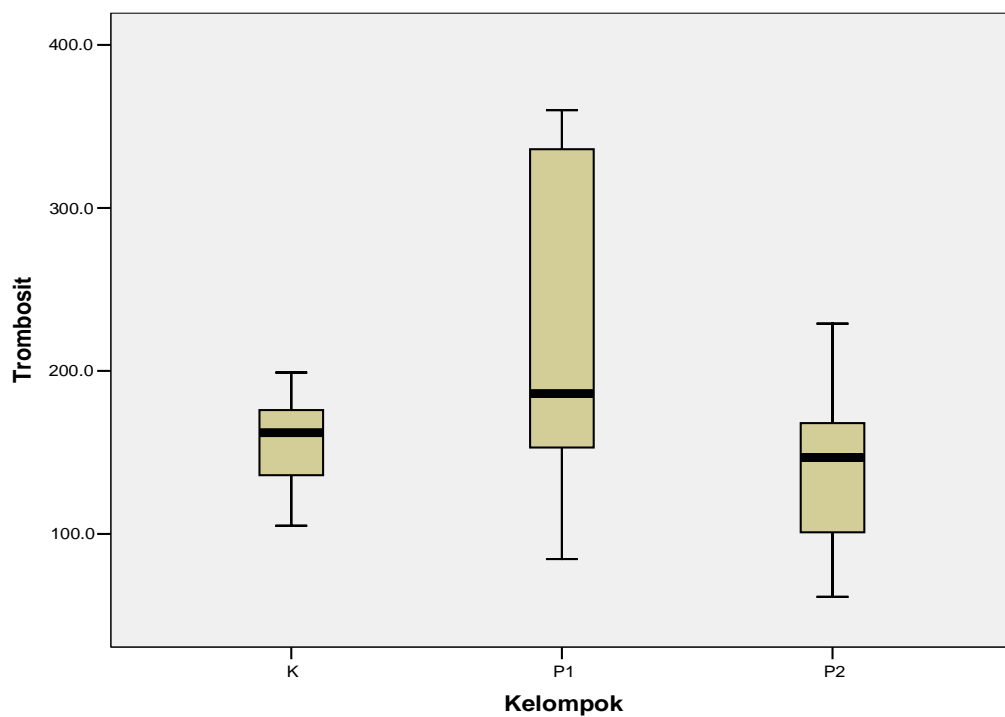
Kelompok			Statistic	Std. Error
Trombosit	K	Mean	155.600	16.2561
		95% Confidence Interval for Mean	110.466	
		Lower Bound	200.734	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	156.000	
		Median	162.000	
		Variance	1321.300	
		Std. Deviation	36.3497	
		Minimum	105.0	
		Maximum	199.0	
		Range	94.0	
		Interquartile Range	67.0	
		Skewness	-.404	.913
		Kurtosis	-.535	2.000
	P1	Mean	223.920	53.3654
		95% Confidence Interval for Mean	75.754	
		Lower Bound	372.086	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	224.100	
		Median	186.000	
		Variance	14239.332	
		Std. Deviation	119.3287	
		Minimum	84.6	
		Maximum	360.0	
		Range	275.4	
		Interquartile Range	229.2	
		Skewness	.199	.913
		Kurtosis	-2.422	2.000
	P2	Mean	141.280	28.6747
		95% Confidence Interval for Mean	61.666	
		Lower Bound	220.894	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	140.844	
		Median	147.000	
		Variance	4111.192	
		Std. Deviation	64.1186	
		Minimum	61.4	
		Maximum	229.0	
		Range	167.6	
		Interquartile Range	117.3	
		Skewness	.188	.913
		Kurtosis	-.377	2.000

### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Trombosit K	.170	5	.200*	.984	5	.957
P1	.226	5	.200*	.906	5	.446
P2	.138	5	.200*	.990	5	.978

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



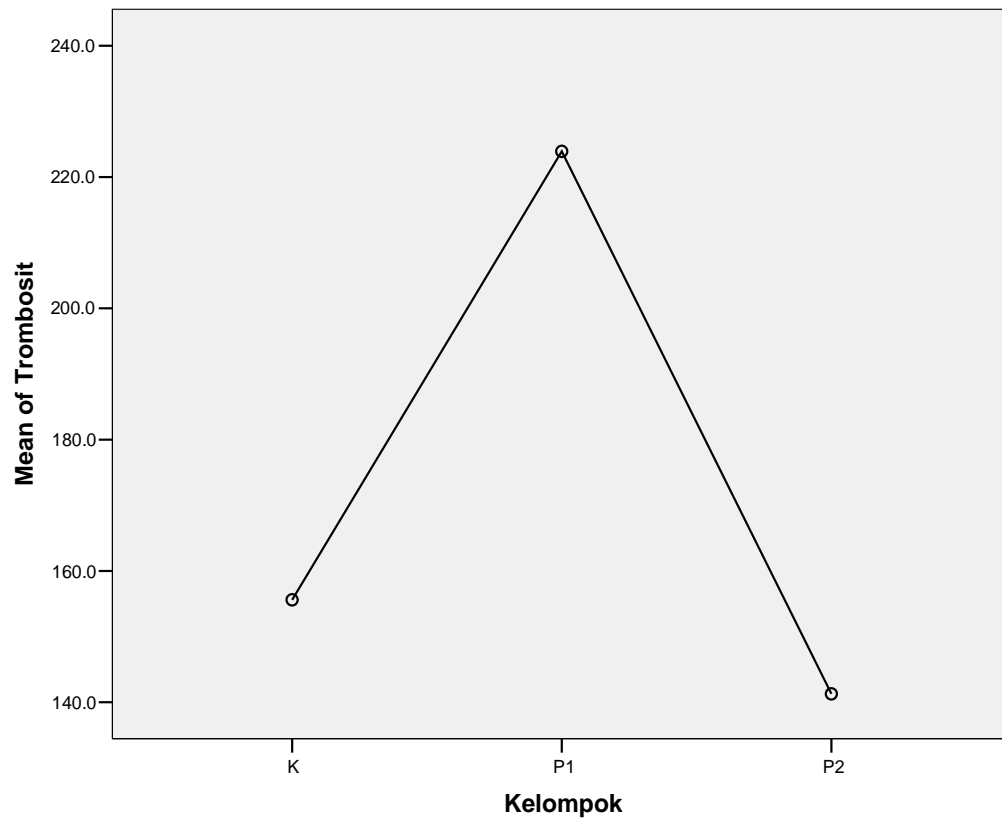
## Oneway

### Test of Homogeneity of Variances

Trombosit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.807	2	12	.017

## Means Plots



## NPar Tests Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
Trombosit	K	5	7.80
	P1	5	9.80
	P2	5	6.40
	Total	15	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	Trombosit
Chi-Square	1.460
df	2
Asymp. Sig.	.482

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok